

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 13 OCT 2000	
WIPO	PCT

DE 00/02009

EJU

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

a / Priority
Doc.
E. Villio
11-6-02



Aktenzeichen: 199 44 331.9

Anmeldetag: 15. September 1999

Anmelder/Inhaber: Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der
Angewandten Forschung e.V.,
München/DE

Bezeichnung: Mikrosensor zur Positionsmessung von Flüssig-
keit in Kapillaren

IPC: C 01 F 23/24



Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 07. September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Moß



Mikrosensor zur Positionsmessung von Flüssigkeiten in Kapillaren

- 5 Die Erfindung betrifft einen Mikrosensor zur Positionsmessung von Flüssigkeiten in Kapillaren, der sich besonders gut zur Anwendung bei Pipettierautomaten in der Labormedizin sowie in der Pharmaindustrie eignet.

- 10 Bei der Untersuchung von Krankheitsbildern oder Routine-Gesundheitskontrollen stützt sich die moderne Medizin zunehmend auf die quantitative Bestimmung relevanter Substanzen in Körperflüssigkeiten. Die Anzahl der zu überwachenden Substanzen erhöht sich ständig, ebenso wie die Häufigkeit der Tests. Höhere Analysezahlen bei gleichzeitig abnehmenden Kosten erfordern vor allem eine Senkung des Bedarfs an Reagenzien, deren Preis oftmals erheblich ist. Tendenziell ist somit das präzise Dosieren möglichst geringer
- 15 Flüssigkeitsmengen zentrales Entwicklungsziel. Angestrebt wird ein Volumenbereich von 0,1 bis 20 μl .

Der Dosiervorgang besteht darin, daß definierte Mengen von Proben und Reagenzien aus Ausgangsbehältern auf Mikrotiterplatten mit vielen einzelnen Reaktionskammern (Wells) verteilt werden müssen. Eine herkömmliche Mikrotiterplatte aus Kunststoff enthält z.B. 96

- 20 Wells mit jeweils 500 μl Volumen in einem Raster von 9mm. Moderne Pipetiersysteme können mittels schrittmotorgesteuerter Spritzenpumpen mit Präzisions-Kolbenspritzen zwischen 1 und einigen 100 μl einer Flüssigkeit mit einer Genauigkeit von einigen Prozent dosieren. Zumeist sind acht getrennt steuerbare Pipetten parallel angeordnet, so daß eine Mikrotiterplatte in mehreren Arbeitsgängen befüllt werden muß. Dadurch wird der Durchsatz
- 25 begrenzt und bei kinetischen Tests das Meßergebnis beeinflußt. Derzeit existieren Geräte die 96 Pipetten enthalten. Diese sind jedoch nicht getrennt ansteuerbar, d.h. bei jedem Dosiervorgang wird von allen Pipetten die gleiche Menge abgegeben. Bei vielen Anwendungen wäre ein separates Betätigen der Pipetten günstiger. Um in einem Array getrennt ansteuerbarer Pipetten Flüssigkeitsmengen von 0,1 bis 20 μl mit hoher Genauigkeit

FhG

99/35253 - ISIT

dosieren zu können, muß der Dosiervorgang an jeder einzelnen Pipette aktiv überwacht werden.

Im Verlauf einer quantitativen Analyse werde Proben und Reagenzien mittels einer Spritzenpumpe über eine Flüssigkeitssäule nacheinander in die entsprechenden Wells der

- 5 Mikrotierplatte pipettiert. Zur Vermeidung einer Kontamination wird die Arbeitsflüssigkeit üblicherweise durch eine Luftblase von der Probe bzw. dem Reagenz getrennt. Nachdem es in den Wells zur Reaktion gekommen ist, wird die Konzentration eines der Reaktionsprodukte photometrisch bestimmt und daraus die Konzentration der gesuchten Probenkomponente berechnet.

- 10 Das während eines Pipetiervorganges abgegebene Probenvolumen ergibt sich aus dem Kolbenvorschub der Spritzenpumpe. Das Probenvolumen ist jedoch in gleicher Weise durch den Füllstand der Probenflüssigkeit in der Pipette vor und nach dem Dosiervorgang definiert.

Stand der Technik

15

Füllstandssensoren zur Überwachung von Flüssigkeiten in Reservoirs oder Tanks sind bereits seit langem bekannt. Neben Sensoren, basierend auf einem Schwimmkörper, existieren eine Vielzahl von Systemen ohne bewegliche Teile. Diese basieren z.B. auf optischen oder elektrischen Meßverfahren.

- 20 In US 5138880 wird ein kapazitiver Sensor, bestehend aus zwei konzentrischen Zylindern, die entlang der Meßachse in ein dielektrisches Medium eintauchen, offenbart. Die Zylinder sind in eine Anzahl diskreter Kondensatoren unterteilt. Die Kapazität jedes einzelnen Kondensators hängt davon ab, ob sich Luft oder das zu überwachende Medium zwischen den Elektroden befindet. Durch Vergleich der Kapazitäten läßt sich die Füllhöhe des
- 25 Mediums im Behälter quasidigital mit einer Genauigkeit entsprechend der Anzahl der Meßsegmente bestimmen. Das kapazitive Meßprinzip kann auch in Form eines planaren Sensors eingesetzt werden. Diese Art von Sensoren muß für jede Flüssigkeit kalibriert werden.

- In leitenden Flüssigkeiten kann der Füllstand potentiometrisch bestimmt werden. Als
- 30 Meßsonde kann ein stabförmiger Widerstand, der senkrecht in die Flüssigkeit eintaucht und

zusammen mit dieser die Widerstände einer Brückenschaltung bildet, dienen. Der Spannungsabfall am Widerstand, abgegriffen über die Flüssigkeit, ist proportional zum Flüssigkeitspegel. Ein Beispiel hierfür ist in US 5146785 offenbart. Hier ist die Meßsonde zusätzlich in eine Reihe von Einzelwiderständen unterteilt, wodurch ein stufenförmiges, 5 quasidigitales Ausgangssignal entsteht.

Eine weiteres elektrisches Sensorprinzip basiert auf Leitfähigkeitsmessungen. Dazu wird zwischen jeweils zwei Elektroden eine Wechselspannung im kHz-Bereich angelegt und der Strom zwischen den Elektrodenpaaren gemessen. Ein Beispiel hierfür ist in US 5719556 offenbart.

10 Die elektrischen Flüssigkeitsstandmeßvorrichtungen nach dem Stand der Technik eignen sich nicht für die Messung der Position von Flüssigkeiten in Kapillaren. Ihr Einsatz beschränkt sich auf die Füllstandsmessung z.B. in Tanks.

Gelöste Aufgabe

15

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung und Verfahren zum Betreiben der Vorrichtung zur elektrischen Positionsmessung von Flüssigkeitsständen in Kapillaren, insbesondere in Dosiervorrichtungen, anzugeben, welche günstig zu produzieren ist sowie zuverlässig und präzise arbeitet.

20

Beschreibung

Gemäß der vorliegenden Erfindung wird die Aufgabe durch die Merkmale des Anspruches 1 gelöst. Die vorliegende Erfindung stellt darüber hinaus in den Ansprüchen 11 bis 17 auch

25 Verfahren zum Betreiben des Sensors zur Verfügung.

Die bevorzugten Ausführungsformen sind Gegenstand der abhängigen Ansprüche.

Der erfindungsgemäße Mikrosensor zur Positionsmessung von Flüssigkeiten in Kapillaren 30 beruht auf dem Prinzip von Leitfähigkeitsmessungen. Dabei ist jedoch nur eine Änderung

FhG

4

99/35253 - ISIT

der Leitfähigkeit für das Meßprinzip wesentlich. Die Absoluthöhe der Leitfähigkeit der Arbeitsflüssigkeit spielt eine untergeordnete Rolle.

In der Kapillare befindet sich eine Gasblase, die auf beiden Seiten von der Arbeitslösung umschlossen ist und innerhalb der Kapillare über einem Sensorchip hin- und her bewegt werden kann. Anstelle der Gasblase kann auch eine nichtleitende Flüssigkeit verwendet werden, die mit der Arbeitslösung nicht mischbar ist. Im Folgenden wird, ohne Einschränkung der Allgemeinheit, nur von einer Blase gesprochen. Wesentlich ist, daß zwischen Arbeitsflüssigkeit und Blaseninhalt ein signifikanter Leitfähigkeitsunterschied besteht. Vorstellbar ist daher auch, daß die Arbeitsflüssigkeit nicht leitend ist und die Blase aus einer leitfähigen Flüssigkeit besteht. Es befindet sich also mindestens eine Grenze zwischen zwei unterschiedlichen Leitfähigkeiten der Kapillarenfüllung im Bereich über dem Sensorelement.

Der Sensorchip besteht aus einem Substrat bevorzugt aus Silizium, Glas oder Kunststoff. Darauf sind mikrostrukturierte, teilpassivierte Metallelektroden, bevorzugt aus Platin, Iridium oder Gold aufgebracht. Iridium zeichnet sich durch einen besonders geringen Polarisationswiderstand in wässriger Lösung aus. Die Elektroden bestehen aus jeweils einer bevorzugt konstanten Anzahl von sich in einem bevorzugt konstanten Abstand befindenden Teilelektroden, welche untereinander mit elektrischen Verbindungen vernetzt sind. Die Teilelektroden von bevorzugt zwei Elektroden stehen sich paarweise bevorzugt mit einem konstanten Abstand als Teilelektrodenpaare gegenüber. Die sich wiederholende Grundgeometrie (Mäander) besteht also aus bevorzugt zwei Elektrodenpaaren, welche wiederum aus Teilelektrodenpaaren bestehen. Diese Grundgeometrie wiederholt sich periodisch über die gesamte Sensorchiplänge. Der Abstand zwischen den Teilelektrodenpaaren in Längsrichtung, d.h. in Richtung der zu messenden Blasenbewegung, ist, in bevorzugter Weise, stets derselbe. Dies gilt auch bei benachbarten Teilelektrodenpaaren, welche zu benachbarten Mäandern gehören. Dabei sind bevorzugt die elektrischen Verbindungen zwischen den Teilelektroden der Elektroden mit einer passivierenden Schicht überzogen, wogegen die Teilelektroden selbst die sensoraktiven Bereiche des Sensorchips darstellen und sich daher direkt an der Oberfläche, welche mit der Arbeitsflüssigkeit in Berührung kommt, befinden. Der Sensor wird so seitlich an der

Kapillare, welche z.B. aus Glas oder Kunststoff besteht, angebracht, daß sich die aktiven Bereiche der Elektroden, also die Teilelektroden, im Innenraum der Kapillare befinden. Die Anschlüsse (Bondpads) der Elektroden der einzelnen Mäander liegen dagegen außerhalb der Kapillare. Hierzu wird die Kapillarenwand partiell durch den Sensorchip ersetzt.

- 5 Befindet sich eine leitfähige Flüssigkeit in der Kapillare und wird eine Spannung angelegt, so fließt ein Strom zwischen den gegenüberliegenden Teilelektroden eines Mäanders. Die Impedanz des Mäanders wird unter anderem von der benetzten Elektrodenfläche, d.h. der Anzahl der benetzten Teilelektrodenpaare, bestimmt. Mit zunehmender benetzter Fläche nimmt sie ab. Dieser Effekt kann zur Detektion der Position einer Luftblase oder allgemein
- 10 einer Leitfähigkeitsgrenze, die den Mäander ganz oder teilweise überdeckt, bzw. im Falle einer einzelnen Leitfähigkeitsgrenze, die sich über dem Mäander befindet, ausgenutzt werden. Im Folgenden wird zur Beschreibung der Funktionsweise des Sensors ohne Einschränkung der Allgemeinheit von einer Blase gesprochen. Die Aussagen gelten jedoch auch für das Vorhandensein einer einzigen Leitfähigkeitsgrenze. Es wird dann nicht eine
- 15 Blasenposition bestimmt sondern die Lage der Leitfähigkeitsgrenze zwischen zwei Teilelektrodenpaaren eines Mäanders oder die Lage der Leitfähigkeitsgrenze zwischen zwei Mäandern. Eine Blase stellt einen Spezialfall dar, bei dem zwei Leitfähigkeitsgrenzen innerhalb der Kapillarenfüllung liegen.
- Die Position der Blase läßt sich im Ruhezustand aus dem Vergleich der Widerstandswerte
- 20 aller Mäander ermitteln. Unabhängig von der konkreten Arbeitsflüssigkeit zeigen alle von der Flüssigkeit benetzten Mäander den gleichen minimalen Widerstandswert. Ist die Blase ausreichend groß, so daß mindestens ein Mäander vollständig von ihr überdeckt wird, ergibt sich für diesen Mäander ein maximaler Widerstandswert. Die angrenzenden, nur teilweise bedeckten Mäander weisen Zwischenwerte des Widerstandes auf. Zur Bestimmung der
- 25 genauen Position der Flüssigkeitsoberfläche im Zwischenbereich eines Mäanders ist die Kenntnis der Form des Widerstandsverlaufes (Referenzwiderstandskurve) beim Überstreichen eines Mäanders und des Maximal und Minimalwertes des Widerstandes des betreffenden Mäanders notwendig. Durch Interpolation auf die Kurve bekannter Form und mit bekanntem Minimal- bzw. Maximalwert kann dann jeder Zwischenwiderstandswert einem

FhG

6

99/35253 - ISIT

bestimmten Teilelektrodenpaar des entsprechenden Mäanders zugeordnet - und somit die Blasenposition oder Leitfähigkeitsgrenzenposition genau bestimmt - werden.

Sind die Benetzungseigenschaften der Arbeitsflüssigkeit gegenüber dem Sensorelement so, daß sich kein dauerhafter Flüssigkeitsfilm auf dem Sensorelement bildet und ist die

- 5 Wanderungsgeschwindigkeit der Blase nicht zu hoch, dann treten während der Bewegung der Blase über die Teilelektrodenpaare eines Mäanders hinweg charakteristische abrupte Widerstandsänderungen (Sprünge) auf. Im Falle einer wäßrigen Lösung bedeutet dies eine hydrophobe Oberfläche des Sensorelements, wobei die Lösung jedoch nicht so stark abgestoßen werden darf, daß sich keine Benetzung, in den Bereichen des Sensorelements
- 10 welche von der Arbeitsflüssigkeit überdeckt sind, ausbilden kann. Idealer Weise wird das Sensorelement immer exakt dort von der Arbeitsflüssigkeit benetzt wo es vom Arbeitsflüssigkeitsstand überdeckt ist. Werden alle Mäander parallel überwacht, kann aus der Gesamtzahl der Sprünge während der Blasenwanderung die von der Blase zurückgelegte Wegstrecke und damit das bewegte Flüssigkeitsvolumen bestimmt werden.

- 15 Aus dem Verhalten der Impedanz des Mäanders lassen sich zwei mögliche Verfahren zur Detektion der Blasenposition ableiten:

Bei der dynamischen Methode (Inkrementalmessung) wird der Widerstand zwischen den Elektrodenpaaren aller Mäander des Füllstandssensors parallel mit vielen Meßwerten pro

- 20 Zeit ermittelt (hohe Samplingrate). Dadurch kann die Anzahl der während der Blasenbewegung auftretenden Sprünge gezählt werden. Da der Abstand in Längsrichtung zwischen den Teilelektrodenpaaren bekannt ist, läßt sich so die von der Blase in der Kapillare zurückgelegte Weglänge und daraus, zusammen mit dem Kapillarenquerschnitt, das bewegte Flüssigkeitsvolumen ermitteln. Dieses Meßverfahren hat quasidigitalen
- 25 Charakter. Der Widerstandsverlauf wird qualitativ bewertet und die absolute Höhe des Widerstandes wird nicht zur Auswertung herangezogen. Die Leitfähigkeit der Arbeitsflüssigkeit, die von einer Vielzahl von Faktoren, z.B. Ionenkonzentration und -beweglichkeit oder Temperatur beeinflusst wird, spielt für das Meßergebnis eine untergeordnete Rolle. Die Leitfähigkeit muß lediglich ausreichend hoch sein damit sich die
- 30 Sprünge noch detektieren lassen.

Bei der statischen Methode (Absolutmessung) wird der Widerstand zwischen den Elektrodenpaaren der Mäander im Ruhezustand gemessen. Alle vollständig von der in der Kapillare befindlichen Flüssigkeit bedeckten Mäander zeigen einen Minimalwert des Widerstandes. Wird einer der Mäander vollständig von der Blase überdeckt, zeigt dieser

5 einen Maximalwert des Widerstandes. Werden die angrenzenden Mäander nur teilweise von der Blase überdeckt, treten Zwischenwerte auf. Ist die Abhängigkeit des Widerstandes von der Anzahl der flüssigkeitsüberdeckten Teilelektrodenpaare (kurzgeschlossene Teilelektroden) eines Mäanders qualitativ bekannt (Referenzwiderstandskurve) und der Minimal- bzw. Maximalwert verfügbar, kann durch Interpolation der Zwischenwerte auf die

10 Position der Blasenfront über dem entsprechenden Mäander geschlossen werden. Das bewegte Flüssigkeitsvolumen ergibt sich wieder aus dem zurückgelegten Weg der Blase. Reißt der Flüssigkeitsfilm unterhalb der Blase sauber auf, so daß alle Teilelektrodenpaare die von der Blase bedeckt werden geöffnet werden, ist der Maximalwert des Widerstandes eines vollständig von der Luftblase überdeckten Mäanders eine konstante Größe,

15 unabhängig von den Eigenschaften der Arbeitslösung bzw. -flüssigkeit. Da der Minimalwiderstand eines vollständig flüssigkeitsbedeckten Mäanders jederzeit neu bestimmt werden kann, ergibt sich die Möglichkeit einer in-situ-Kalibrierung. Darunter wird die Kalibrierung während des Betriebes verstanden. Dafür sollte sich jedoch bevorzugt dieselbe Flüssigkeit auf beiden Seiten der Blase befinden. Auch hier ergibt sich eine Unabhängigkeit

20 des Meßverfahrens von der Leitfähigkeit der Arbeitslösung, soweit diese eine zur Messung notwendige Mindestleitfähigkeit überschreitet.

Ein wichtiger Vorteil der statischen im Vergleich zur dynamischen Meßmethode besteht darin, daß die Blasenposition sowohl vor als auch nach dem Dosiervorgang exakt bestimmt

25 wird. Es kann daher mit hohen Wandergeschwindigkeiten der Blase gearbeitet werden, da das Auftreten von Sprüngen für die Messung unerheblich ist. Die Wandergeschwindigkeit der Blase ist bei der dynamischen Meßmethode durch die Benetzungseigenschaften der Arbeitsflüssigkeit begrenzt.

Bevorzugte Ausführungsform ist die Aufteilung der Mäander in nicht wesentlich mehr als 10

30 Teilelektrodenpaare. Wird diese Anzahl wesentlich überschritten, so lassen sich

insbesondere im Falle der Anwendung des dynamischen Meßverfahrens die Leitfähigkeitssprünge zunehmend schwieriger voneinander unterscheiden. Daraus resultiert, neben der Möglichkeit die Blasenposition bei genau einem Mäander zu detektieren, ein Hauptvorteil der periodischen Elektrodenstruktur.

- 5 Für die Größe der Blase gilt, insbesondere für das statische Meßverfahren, daß diese mindestens einen Mäander vollständig überdecken können sollte. Bevorzugt beträgt die Länge der Blase zwei Mäanderlängen. Dadurch wird gewährleistet, daß stets ein vollständig von der Blase überdeckter Mäander existiert.

Fehler, wie z.B. eine Verstopfung der Kapillare, werden bei beiden Verfahren erkannt.


10

Die Auflösung des Sensors wird von der Anzahl der Mäander pro Länge des Sensorchips und der Anzahl der Teilelektrodenpaare pro Mäander bestimmt. Der Abstand zwischen den Teilelektrodenpaaren in Längsrichtung und der Querschnitt der Kapillare definieren das minimale Flüssigkeitsvolumen, dessen Abgabe oder Aufnahme detektiert werden kann.

15

Bei Gleichstromspeisung der Mäander kann es in der Arbeitsflüssigkeit zu unerwünschten elektrochemischen Effekten an den Elektroden kommen. Deshalb werden die Elektroden bevorzugt mit Wechselspannung im Kilohertz-Bereich beaufschlagt. Für die Leitfähigkeitsmessung wird bevorzugt eine Wechselspannung im Bereich bis zu 100 Millivolt angelegt und als Ausgangssignal der resultierende Strom gemessen.

20



Der erfindungsgemäße Sensorchip zeichnet sich durch seine besonders kostengünstige Herstellung aus. Außerdem ermöglicht er eine einfache und genaue Positionsmessung der Flüssigkeitsoberfläche. Der erfindungsgemäße Sensor ermöglicht eine elektrische

25 Flüssigkeitsstndsmessung in Kapillaren, wie sie besonders vorteilhaft bei der Pipettierung von Flüssigkeiten zum Einsatz kommt. Darüber hinaus kann die Positionsmessung der Leitfähigkeitsgrenzen zur Messung von Differenzdrücken verwendet werden, ähnlich dem klassischen Manometer, in dem die Druckdifferenz einen Niveauunterschied zwischen den beiden Armen eines U-förmigen Röhrchens verursacht. Der Kapillare würde dann dem

30 Röhrchen entsprechen. Allgemein kann der erfindungsgemäße Sensor in einem fluidischen

30

System die Bewegung verschiedener Flüssigkeiten detektieren, die in dem System verarbeitet und/oder analysiert werden.

- Die vorliegende Erfindung wird ohne Beschränkung des allgemeinen Erfindungsgedankens im Folgenden anhand von Ausführungsbeispielen unter Bezugnahme auf die Zeichnungen detailliert beschrieben.

Fig. 1 zeigt schematisch den Querschnitt durch eine Kapillare (1), mit seitlich angebrachtem Sensorchip (2) mit mikrostrukturierten Metallelektroden (3).

- Fig. 2 zeigt einen Ausschnitt eines erfindungsgemäßen Sensors mit einer möglichen Elektrodengeometrie in der Draufsicht.

Fig. 3 zeigt, wie die Bewegung einer Luftblase (9) über eine Mäanderstruktur (8) sukzessive die Teilelektrodenpaare (11) des Mäanders bedeckt und wieder freigibt.

Fig. 4 zeigt einen typischen Stromverlauf bei Speisung eines Mäanders mit einer

- Wechselspannung, wie er aus der Blasenbewegung in Fig. 3 folgt.

Fig. 5 zeigt den zeitlichen Verlauf der Stromkurven dreier benachbarter Mäander, wie er sich beim darüber hinweg Bewegen einer Blase über die drei Mäander ergibt.

- In Fig. 1 ist ein schematischer Querschnitt durch eine Kapillare (1), z.B. aus Glas, mit seitlich angebrachtem Sensorchip (2), mit mikrostrukturierten Metallelektroden (3), wie er bevorzugt bei einer Pipette mit Füllstandssensor ausgebildet ist, gezeigt. Der Sensorchip besteht bevorzugt aus einem Siliziumsubstrat worauf Platinelektroden aufgebracht sind.

- In Fig. 2 ist ein Ausschnitt eines erfindungsgemäßen Sensors mit einer möglichen Elektrodengeometrie in der Draufsicht dargestellt. Die aktiven, freiliegenden Bereiche (5) der Elektroden befinden sich innerhalb der Kapillare (1) und sind über die gesamte Länge des Chips verteilt. Die Elektrodenstruktur besteht dabei aus einer sich ständig wiederholenden Anordnung. Jede Elektrode besteht aus mehreren sensoraktiven Teilelektroden (5), wobei immer zwei Elektroden ein Elektrodenpaar (Mäander) (8) bilden. Die Teilelektroden der Elektrodenpaare stehen sich als Teilelektrodenpaare (11) gegenüber. Jede Elektrode hat dabei eine eigene elektrische Anschlußmöglichkeit (Bondpad) (4). Aufeinanderfolgende

FhG

10

99/35253 - ISIT

- Mäander sind so angeordnet, daß der Abstand zwischen den Teilelektrodenpaaren (11) über die gesamte Chiplänge stets konstant ist. Jeder Mäander besteht aus zwei Metallelektroden mit 8 einander gegenüberliegenden Teilelektrodenpaaren. Die einzelnen Teilelektroden auf jeder Seite eines Mäanders sind in Reihe geschaltet. Die elektrische Verbindung zwischen den einzelnen Teilelektroden auf einer Seite eines Mäanders hat dabei einen ohmschen Widerstand welcher nicht zu gering sein sollte. Bei der dargestellten Ausführungsform wird der Widerstand durch die Verlängerung der Verbindung in Schlangenlinienform (7) erhöht. Der Abstand zwischen benachbarten Teilelektrodenpaaren (11) in Längsrichtung ist stets derselbe. Bevorzugt ist ein Teilelektrodenabstand in Längsrichtung von einigen 10 µm. Je geringer der Abstand der Teilelektrodenpaare in Längsrichtung, desto höher ist die Auflösung des Sensors, d.h. desto kleinere Flüssigkeitsmengen können dosiert werden. Die freiliegenden, aktiven Elektrodenbereiche können mit einer Flüssigkeit innerhalb der Kapillare in Kontakt kommen. Die Ableitungen zu den außerhalb der Kapillare liegenden Bondpads sind von einer Passivierungsschicht (6) bedeckt.
- 15 In Fig. 3 wird die Bewegung einer Luftblase (9) über eine Mäanderstruktur, wie sie sukzessive die einzelnen Teilelektrodenpaare (11) des Mäanders bedeckt und wieder freigibt, dargestellt. Eine leitfähige Flüssigkeit (10) umschließt eine Luftblase, die sich aufwärts bewegt (durch Pfeil angedeutet), von beiden Seiten. Sobald die Vorderfront (12) der Blase das unterste Teilelektrodenpaar freilegt (Fig. 3a), sinkt der Strom zwischen den sich gegenüberliegenden Elektroden des Mäanders ab. Er erreicht ein Minimum, wenn die Blase den Mäander vollständig überdeckt (Fig. 3b) und steigt nach und nach wieder an, während die Blase über den Mäander hinweg wandert (Fig. 3c). Der Strom erreicht seinen Ausgangswert nachdem die Hinterfront (13) der Blase das oberste Teilelektrodenpaar des Mäanders überschritten hat.
- 25 In Fig. 4 ist der Verlauf des verstärkten Ausgangssignals (Strom) eines Mäanders mit 8 Teilelektrodenpaaren über der Zeit (time) aufgetragen. Die Zuordnung zu den Positionen der Blase in Fig. 3a bis Fig. 3c ist an den entsprechenden Stellen der Kurve vorgenommen. Jedes mal, wenn die Blasenfront ein weiteres Teilelektrodenpaar erreicht hat, ändert sich die benetzte Elektrodenfläche sprunghaft. Die Folge ist eine ebenso sprunghafte Änderung (Sprünge) (14) der Stromkurve. Wie ausgeprägt diese Sprünge sind hängt von den

Benetzungseigenschaften der Sensoroberfläche zwischen den Elektroden ab. Ist sie hydrophob, reißt der Flüssigkeitsfilm unterhalb der Blase sofort auf und der elektrische Kontakt zwischen den gegenüberliegenden Teilelektroden wird abrupt unterbrochen. Es entsteht ein Peak. Ist die Chipoberfläche hydrophil, so bleibt unterhalb der Blase partiell ein dünner Flüssigkeitsfilm bestehen. Der Peak wird verwaschen, es entsteht ein Plateau. Mit zunehmender Geschwindigkeit der Blase reißt der Flüssigkeitsfilm insbesondere an der Vorderfront der Blase nur verzögert auf. Dadurch wird das Ausgangssignal geglättet. Es entstehen ebenfalls Plateaus. Das unbestimmte Abreißverhalten des Flüssigkeitsfilms unterhalb der Blase ist zudem für die komplexe Form des Kurvenmaximums mit zusätzlichen kleinen Peaks verantwortlich. Bei hohen Wandergeschwindigkeiten der Blase, hydrophiler Oberfläche und geringer Meßfrequenz lassen sich die Sprünge zunehmend schlechter detektieren. Diese sind dann im Kurvenverlauf vollständig verwischt.



Die Signalforn ist von der Bewegungsrichtung der Blase unabhängig. Sowohl die aus der Aufwärtsbewegung resultierende Kurve, als auch die aus der Abwärtsbewegung resultierende Kurve können, bei identischer Luftblase, beliebig oft reproduziert werden. In Fig. 5 sind die Ausgangssignale, bezeichnet mit (15), (16) und (17), von drei benachbarten Mäandern bei Bewegung einer Blase, mit konstanter Geschwindigkeit, über die Mäander hinweg über der Zeit aufgetragen. Die Messung erfolgte dabei parallel, d.h. die Ausgangssignale der drei Mäander wurden gleichzeitig aufgezeichnet. Die Darstellung verdeutlicht den Vorteil der Positionsmessung der Blase durch das Detektieren von Sprüngen des Stromverlaufes. So muß zum Beispiel der Maximalwert des Absolutwertes des Ausgangssignales, bei vollständiger Flüssigkeitsbedeckung, der Mäander nicht absolut identisch sein. Trotz unterschiedlicher absoluter Stromwerte z.B. zwischen den Kurven 15 und 16 kann die Blasenposition durch Abzählen der Sprünge exakt bestimmt werden.

Hierzu 3 Seiten Zeichnungen

FhG

99/35253 - ISIT

Patentansprüche

- 
1. Sensorelement zur elektrischen Positionsmessung von Flüssigkeitsständen, bestehend aus
- 5 – einem Substrat (2) und
- mehreren einzeln kontaktierbaren, auf das Substrat aufgetragenen Elektroden (3) **dadurch gekennzeichnet, daß** die Elektroden aus mit elektrischen Verbindungen (7) vernetzten sensoraktiven Teilelektroden (5) bestehen, wobei sich die Teilelektroden von jeweils zwei Elektroden immer als Teilelektrodenpaare (11) beabstandet gegenüberliegen und die so gebildeten Elektrodenpaare (8) sich periodisch über die Sensorlänge wiederholen.
- 10 2. Sensorelement nach Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet, daß** die elektrischen Verbindungen (7) der vernetzten Teilelektroden mit einer passivierenden Schicht (6) überzogen sind.
- 15 3. Sensorelement nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 2 **dadurch gekennzeichnet, daß** die sich paarweise gegenüberliegenden Teilelektroden immer den gleichen Abstand aufweisen und/oder die Abstände der Teilelektrodenpaare in Längsrichtung des Sensorelementes über die gesamte Länge des Sensorelementes konstant sind und/oder die Anzahl der Teilelektrodenpaare pro Elektrodenpaar konstant
- 20 ist.
4. Sensorelement nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 **dadurch gekennzeichnet, daß** der Abstand der Teilelektrodenpaare in Längsrichtung im Bereich von 100 µm liegt.
5. Sensorelement nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 **dadurch gekennzeichnet, daß** das Substrat aus Silizium, Glas oder Kunststoff gefertigt ist.
- 25 6. Sensorelement nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 **dadurch gekennzeichnet, daß** die Elektroden aus Platin, Iridium oder Gold gefertigt sind.
- 

7. Sensorelement nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 **dadurch gekennzeichnet**, daß die Sensorchipoberfläche Benetzungseigenschaften derart aufweist, daß die Grenzen der Flüssigkeitsbenetzung der Sensoroberfläche dem Flüssigkeitsstand entsprechen.
- 5 8. Anordnung bei der das Sensorelement nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Vermessung einer Kapillarenfüllung eingesetzt wird **dadurch gekennzeichnet**, daß das Sensorelement derart an einer Kapillare befestigt ist, daß sich die sensoraktiven Teilelektroden (5) innerhalb der Kapillare befinden und die elektrischen Anschlußmöglichkeiten sich außerhalb der Kapillare befinden und daß sich mindestens
- 10 eine Leitfähigkeitsgrenze der Kapillarenfüllung im Bereich des Sensorelements befindet.
9. Anordnung bei der das Sensorelement nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 und Anspruch 8 eingesetzt wird **dadurch gekennzeichnet**, daß zwei Leitfähigkeitsgrenzen von Arbeitsflüssigkeiten in der Kapillare eine Blase im Bereich des Sensorelements bilden, welche auf beiden Seiten von Arbeitsflüssigkeit eingegrenzt ist.
- 15 10. Anordnung bei der das Sensorelement nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 und den Ansprüchen 8 bis 9 eingesetzt wird **dadurch gekennzeichnet**, daß die Blase gasgefüllt ist und/oder die Länge der Blase im Bereich der doppelten Ausdehnung eines Elektrodenpaares in Längsrichtung ist und/oder daß es sich auf beiden Seiten der Blase um dieselbe Arbeitsflüssigkeit handelt.
- 20 11. Verfahren zur Messung von Flüssigkeitsständen unter Verwendung der Anordnung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und 9 und/oder 10 **dadurch gekennzeichnet**, daß durch Messung des Widerstandes jedes einzelnen Elektrodenpaares im Ruhezustand der Arbeitsflüssigkeit und durch Vergleich der Widerstandswerte mit für die Flüssigkeitsbedeckung oder nicht Bedeckung charakteristischen Minimal- und
- 25 Maximalwerten ermittelt wird, welche Elektrodenpaare von der Arbeitsflüssigkeit bedeckt sind und welche davon nicht bedeckt sind und daraus die Position der Leitfähigkeitsgrenze oder der Blase auf einem bestimmten Elektrodenpaar detektiert wird.
- 30 12. Verfahren zur Messung von Flüssigkeitsständen unter Verwendung der Anordnung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und 9 und/oder 10 **dadurch gekennzeichnet**, daß die Position einer Leitfähigkeitsgrenze innerhalb eines Elektrodenpaares, im

FhG

14

99/35253 - ISIT

Ruhezustand der Arbeitsflüssigkeit, durch Vergleich des zwischen dem Minimal- und Maximalwiderstandswert des Elektrodenpaares liegenden Zwischenwert mit einer Referenzwiderstandskurve des Elektrodenpaares ermittelt wird und so auf die Position der Leitfähigkeitsgrenze bei einem bestimmten Teilelektrodenpaar geschlossen wird.

- 5 13. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 11 bis 12 **dadurch gekennzeichnet**, daß aus der detektierten Position der Blase oder der Leitfähigkeitsgrenze vor und nach einer Bewegung derselben die zurückgelegte Wegstrecke ermittelt wird.
14. Verfahren zur Messung von Flüssigkeitsständen unter Verwendung der Anordnung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und 9 und/oder 10 **dadurch gekennzeichnet**,
10 daß durch paralleles Überwachen der Widerstandswerte aller Elektrodenpaare Sprünge der Widerstandswerte, bei Bewegung einer Blase, detektiert werden und aus der Anzahl der Sprünge die von der Blase zurückgelegte Wegstrecke ermittelt wird.
15. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 13 bis 14 **dadurch gekennzeichnet**,
15 daß aus der zurückgelegten Wegstrecke das transportierte Flüssigkeitsvolumen ermittelt wird.
16. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 11 bis 15 **dadurch gekennzeichnet**, daß die Widerstandsmessung der Elektrodenpaare durch Messung des resultierenden Stromes nach Anlegen einer Wechselspannung an die Elektroden ermittelt wird.
17. Verfahren nach Anspruch 16 **dadurch gekennzeichnet**, daß die Wechselspannung eine
20 Frequenz im Kiloherz-Bereich und/oder eine Amplitude im Bereich von 100 Millivolt aufweist.

771.52.5.11.1
769

Fig. 1

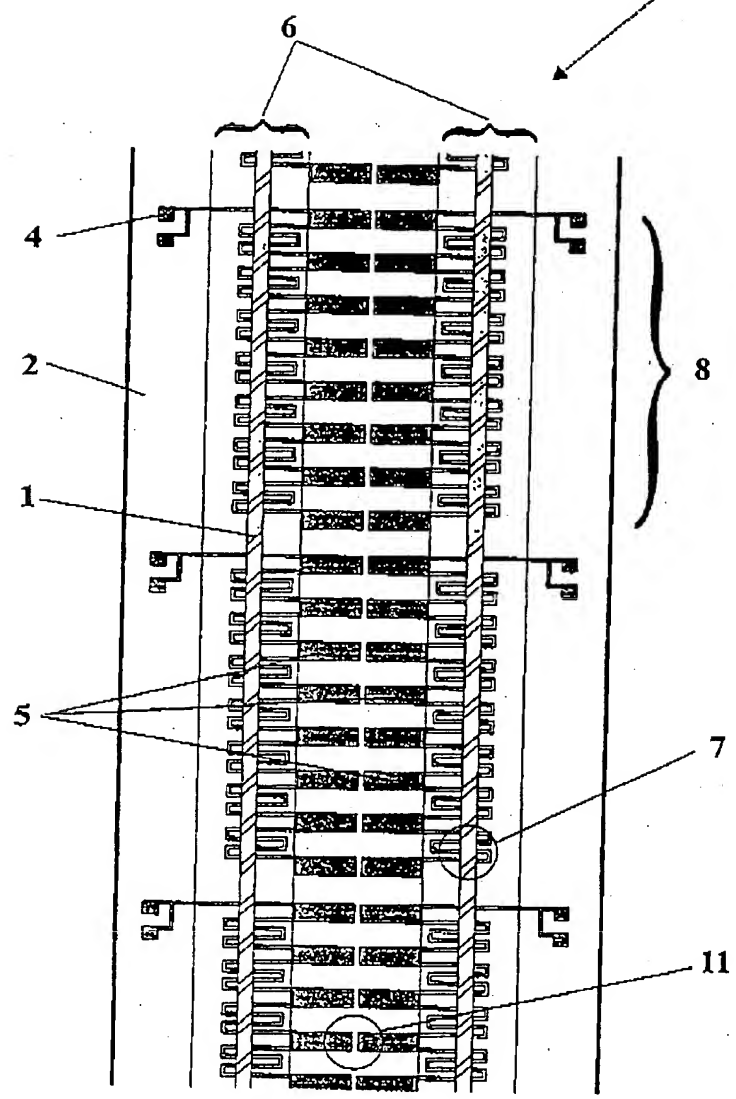
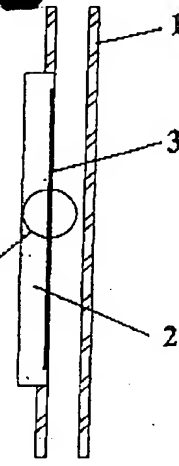


Fig. 2

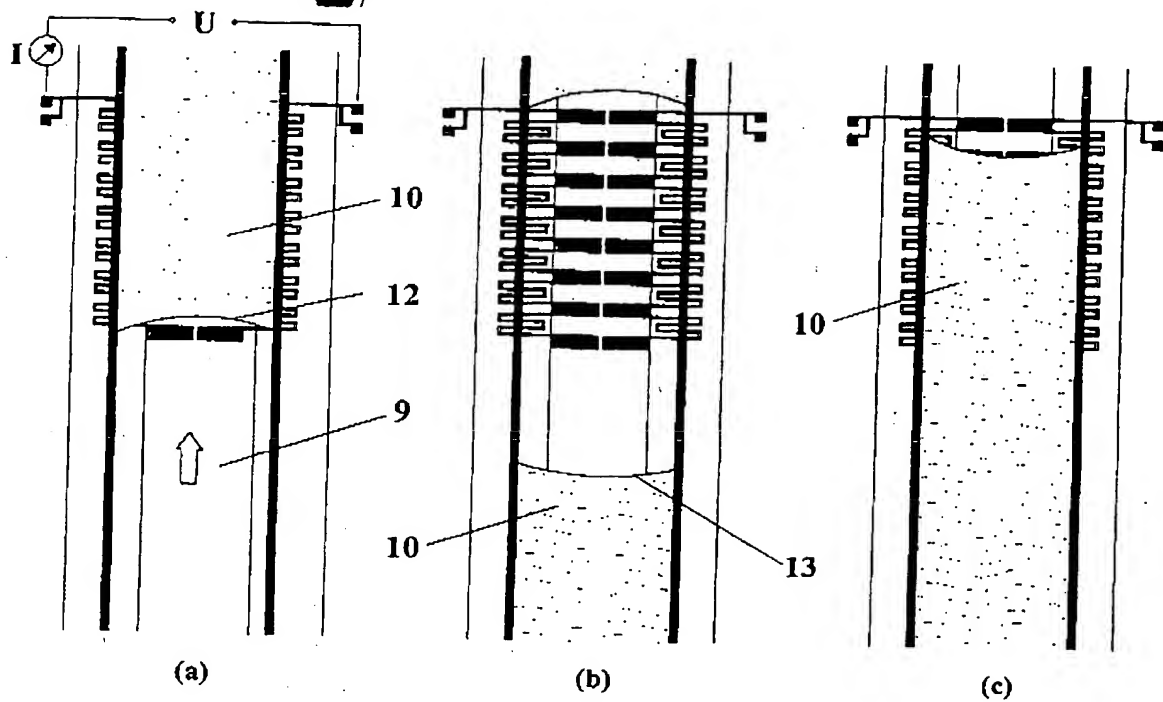


Fig. 3

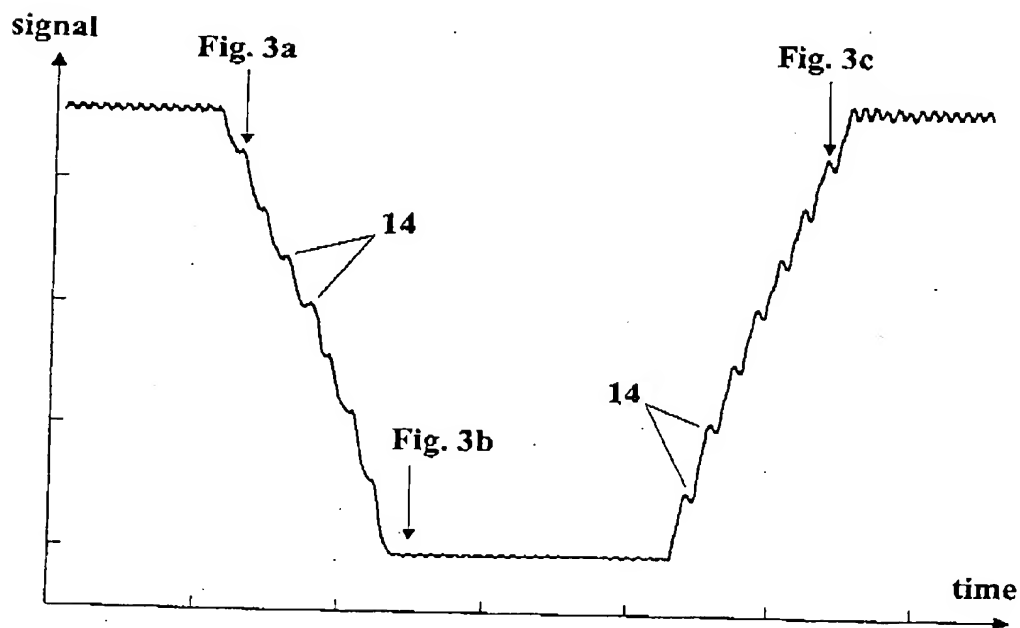


Fig. 4

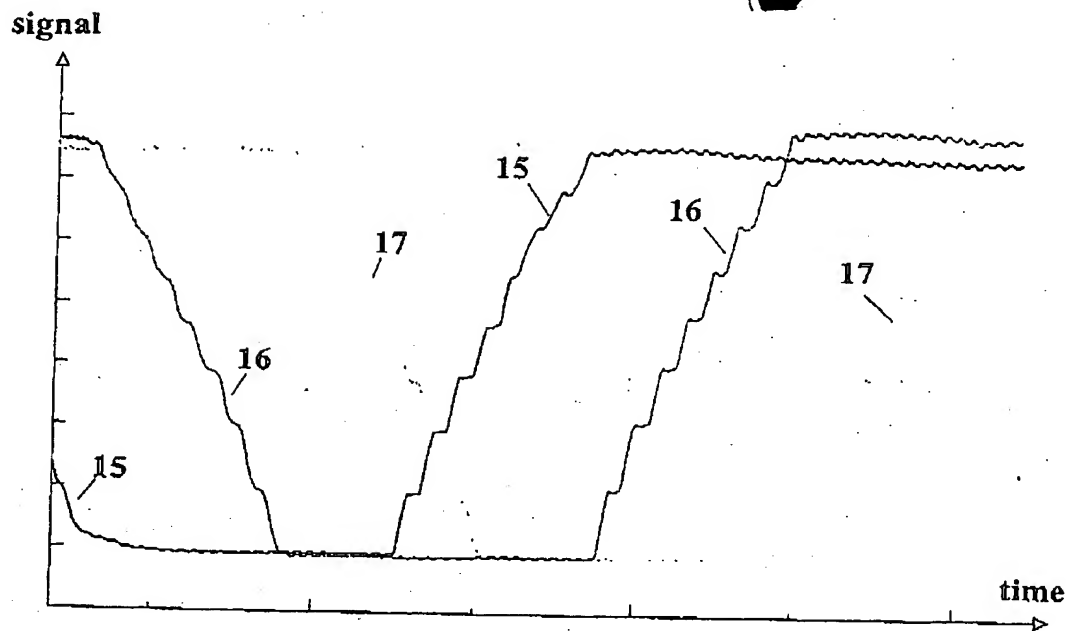


Fig. 5

FhG

15

99/35253 - ISIT

Zusammenfassung

- Vorgeschlagen wird ein Sensorelement zur elektrischen Positionsmessung von Flüssigkeitsständen, bestehend aus einem Substrat (2) und mehreren einzeln kontaktierbaren, auf das Substrat aufgebrachten Elektroden (3) dadurch gekennzeichnet,
- 5 daß die Elektroden aus mit elektrischen Verbindungen (7) vernetzten sensoraktiven Teilelektroden (5) bestehen, wobei sich die Teilelektroden von jeweils zwei Elektroden immer als Teilelektrodenpaare (11) beabstandet gegenüberliegen und die so gebildeten Elektrodenpaare (8) sich periodisch über die Sensorlänge wiederholen. Aus dem Verhalten der Impedanz der Elektrodenpaare werden quasidigitale Meßverfahren abgeleitet, welche
- 10 die Flüssigkeitsstandsmessung auf die Detektion einer Leitfähigkeitsgrenze in einer Kapillarenfüllung zurückführt.

